

## 研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
C-142	22-327	慶應義塾大学 加藤眞三
題名 (原題/訳)		
Preclinical and clinical evidence for suppression of alcohol intake by apremilast. 前臨床および臨床における アプレミラストによるアルコール摂取抑制の前臨床および臨床エビデンス		
執筆者		
Grigsby KB, Mangieri RA, Roberts AJ, Lopez MF, Firsick EJ, Townsley KG,		
掲載誌		
J Clin Invest. 2023 Mar 15;133(6):e159103. doi: 10.1172/JCI159103		
キーワード	PMID	
アディクション、臨床試験、薬物療法、神経科学	36656645	
要旨		
<p>アルコール使用障害 (AUD) の治療法は 2004 年以降ほとんど進歩していないが、一方で年間の死亡者数と経済的損失は憂慮すべきほどに増加している。ホスホジエステラーゼ 4 型 (PDE4) はアルコールおよびニコチン依存と関連している。PDE4 阻害薬は、バイオインフォマティクス的手法を用いて、AUD 治療薬の候補として同定された。</p> <p>われわれは、新しい PDE4 阻害薬であるアプレミラストを再利用に理想的な薬 (すなわち、乾癬で FDA の承認を得ており、有害事象の発生率が低く、安全性プロファイルが優れている) として優先順位をつけ、複数の動物系統とモデルを用いて試験を行い、ヒトでの第 IIa 相試験も行った。その結果、アプレミラストは、酩酊状態まで飲酒する遺伝的リスクを有するマウスモデルにおいて、大酒飲みのようなアルコール摂取を減少させ、アルコールへの動機付けに関する行動指標を低下させることがわかった。また、アプレミラストは、ストレスによる飲酒促進およびアルコール依存のモデルにおいて、過度の飲酒を抑制した。我々は、部位特異的薬物注入と電気生理学的手法を用いて、アプレミラストが、アルコール摂取調節における重要な脳部位である側坐核の神経活動を亢進させることにより、マウスの飲酒を抑制する作用を有することを明らかにした。重要なことは、二重盲検プラセボ対照試験において、アプレミラスト (90mg/日) が、AUD を有する非治療希望者の過度の飲酒を減少させたことである。</p> <p>これらの結果は、アプレミラストが AUD の重症度範囲にわたって過剰飲酒を抑制することを示している。</p>		